

Direction de la surveillance  
Pôle pilotage  
Personne en charge : B. Jacquot

### Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 25 juin 2024

#### Ordre du jour

| Programme de séance |  |                  |
|---------------------|--|------------------|
|                     | Sujets abordés   | Action           |
| <b>1.</b>           | <b>Introduction</b>  |                  |
| 1.1                 | Ordre du jour  | Pour adoption    |
| 1.2                 | Gestion des liens d'intérêts   | Pour information |
| <b>2.</b>           | <b>Dossiers Produits – Substances</b>  |                  |
| 2.1                 | Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin VIDPRETYN)                                  | Pour discussion  |
| 2.2                 | Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin NUVAXOVID)                                  | Pour discussion  |
| 2.3                 | Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin SPIKEVAX)                                   | Pour discussion  |
| 2.4                 | Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin COMIRNATY)                                  | Pour discussion  |
| 2.5                 | Enquête nationale de pharmacovigilance de l'anticorps monoclonal anti-VRS (Nirsevimab)   | Pour discussion  |
| 2.6                 | Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de fer pour injection intraveineuse et au risque infectieux | Pour discussion  |
| 2.7                 | Enquête nationale de PV relative à la spécialité PADCEV (enfortumab vedotin)   | Pour discussion  |
| 2.8                 | Suivi national de PV de la spécialité NEXPLANON (étonogestrel)   | Pour discussion  |
| <b>3.</b>           | <b>Point divers</b>  |                  |

## Participants

| Nom des participants                       | Statut<br>(modérateur, membre, évaluateur, ...)             | Présent                             | Présent<br>en visio-<br>conféren<br>ce | Excusé                              |
|--|---|-------------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>Membres</b>                             |   |                                     |  |                                     |
| AUFFRET Marine                             | Membre CRPV (titulaire)                                     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |
| BELLET Florelle                            | Membre CRPV (titulaire)                                     | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| BERDAI Driss                               | Membre expert   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/>            |
| CHENAF Chouki                              | Membre CRPV (suppléant)                                     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |
| DRICI Milou-Daniel                         | Membre CRPV (titulaire)                                     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/>            |
| FEDRIZZI Sophie                            | Membre CRPV (suppléante)                                    | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| GERARD Alexandre                           | Membre expert   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |
| GRAS-CHAMPEL Valérie                       | Membre CRPV (titulaire) et experte ponctuelle               | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/>            |
| JANTZEM Hélène                             | Membre CRPV (suppléante)                                    | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| JONVILLE-BERA Annie-Pierre                 | Membre CRPV (titulaire)                                     | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| LAGARCE Laurence                           | Membre CRPV (titulaire)                                     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/>            |
| LAROCHE Marie-Laure                        | Membre CRPV (suppléante)                                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/>            |
| LEBRUN-VIGNES Bénédicte                    | Membre CRPV (suppléante)                                    | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| LEPELLEY Marion                            | Membre CRPV (suppléante) et experte ponctuelle              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |
| PELE DEDIEU Gérard                         | Représentant d'association des usagers du système de santé  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |
| PELLEGRINO ARONICA Audrey                  | Représentante d'association des usagers du système de santé | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| PINEL Sylvine                              | Membre CRPV (titulaire)                                     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |
| THOMAS Laure                               | Membre CRPV (titulaire)                                     | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| YELEHE Mélissa                             | Membre CRPV (suppléante)                                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |
| ZAMY Michèle                               | Membre expert   | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| <b>Experts</b>                             |   |                                     |  |                                     |
| BAGHERI-CHARABIANI Haleh                   | Experte ponctuelle  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/>            |
| TEBACHER- ALT Martine                      | Experte ponctuelle  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |
| ATZENHOFFER Marina                         | Experte ponctuelle  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |
| FOURNIER Dorine                            | Experte ponctuelle  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/>            |
| MAHE Julien                                | Expert ponctuel   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/>            |
| MASSY Nathalie                             | Experte ponctuelle  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |
| ROCHER Fanny                               | Experte ponctuelle  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |
| SIMON Corinne                              | Experte ponctuelle  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |
| VALNET-RABIER Marie-Blanche                | Experte ponctuelle  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/>            |
| <b>ANSM</b>                                |   |                                     |  |                                     |
| <b>REPRESENTANTS AUX COMITES EUROPEENS</b> |   |                                     |  |                                     |
| GAULT Nathalie                             | Représentante PRAC  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |
| <b>EPIPHARE</b>                            |   |                                     |  |                                     |
| ZUREIK Mahmoud                             | Directeur   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |

| Nom des participants  | Statut<br>(modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent                             | Présent<br>en visio-<br>conféren<br>ce | Excusé                   |
|---|---|-------------------------------------|--|--------------------------|
| <b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>   |   |                                     |  |                          |
| BENKEBIL Mehdi  | Directeur                                       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/> |
| POROKHOV Béatrice   | Conseillère                                     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| VIAL Thierry  | Conseiller scientifique                         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/> |
| FAIDI Souad   | Chargée de mission                              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| <b>Pôle pilotage</b>  |   |                                     |  |                          |
| JACQUOT Baptiste  | Evaluateur                                      | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/> |
| VERDNAN JOSEPH Caroline   | Stagiaire                                       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/> |
| <b>Pôle sécurisation</b>  |   |                                     |  |                          |
| ALLUE Delphine  | Référente                                       | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| FERARD Claire   | Cheffe de pôle / Modératrice                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>               | <input type="checkbox"/> |
| PAGE Annabelle  | Référente                                       | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| SANCTUSSY Dina  | Référente                                       | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| TONNAY Véronique  | Référente                                       | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| <b>Pôle gestion du signal</b>   |   |                                     |  |                          |
| BIDAULT Irène   | Evaluatrice                                     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| <b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 1</b>  |   |                                     |  |                          |
| <b>Pôle 1 : Oncologie solide</b>  |   |                                     |  |                          |
| BACHA Sabrina   | Stagiaire                                       | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| BRUNEL Liora  | Cheffe de pôle                                  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| <b>Pôle 2 : hématologie, oncohématologie, néphrologie</b>   |   |                                     |  |                          |
| BENLAZAR Anissa   | Cheffe de pôle                                  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| RAJHI Wafa  | Evaluatrice                                     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| <b>Pôle 5 : Endocrinologie, gynécologie-obstétrique, urologie, pneumologie, orl, allergologie</b> |   |                                     |  |                          |
| DAYANI Pauline  | Evaluatrice                                     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| TARDIEU Marie   | Cheffe de pôle                                  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| <b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2</b>  |   |                                     |  |                          |
| <b>Pôle 4 : Maladies Infectieuses et émergentes</b>   |   |                                     |  |                          |
| CROMMELYNCK Samuel  | Evaluateur                                      | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| EL-YAHMIDI Safae  | Stagiaire                                       | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| SHAIM Youssef   | Evaluateur                                      | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| JOUANS Claire   | Stagiaire                                       | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
| VITORES Aurélie   | Evaluatrice                                     | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |

## Introduction

### 1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

### 1.2. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, a précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour.

| Lien(s) identifié(s) |                    |  |                |                          |  |
|----------------------|--------------------|--|----------------|--------------------------|--|
| Dossier              | Nom Prénom         | Type de lien   | Niveau de lien | Période                  | Si lien niveau 2   |
| 2.1 et 2.5           | POROKHOV Béatrice  | Proches parents ayant des activités ou des intérêts financiers avec le laboratoire SANOFI  | 2              | 01/10/1999 à aujourd'hui | Sorti <input checked="" type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/> |
| 2.1 et 2.5           | DRICI Milou-Daniel | Membre d'un comité de surveillance et de suivi des données d'un essai clinique pour SANOFI | 1              | 01/07/2015 - 30/09/2019  | Sorti <input type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/>            |

## Dossier

### Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin VIDPREVTYN)

|   |                           |
|---|---------------------------|
| Laboratoire                             | SANOFI                    |
| Direction médicale médicament concernée | DMM2                      |
| Expert                                  | CRPV d'Amiens et de Rouen |

## Présentation du dossier

### Introduction

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens et le CRPV de Rouen assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin VIDPREVTYN BETA. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en terme de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes. L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Elle peut conduire à écarter la responsabilité du vaccin dans la survenue d'un événement indésirable observé dès lors qu'une autre cause, certaine, est mise en évidence. Aussi ce rapport présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge.

### Méthode

Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance du 19/12/2022 au 12/01/2024 ainsi qu'à partir des données de la littérature internationale (Pubmed) et de la base mondiale de Pharmacovigilance (Vigilyze). Une analyse d'éventuels faits marquants après la période de gel des données de ce rapport a été réalisée.

## Résultats et discussion du rapporteur

Sur la période du rapport, 33 283 doses ont été administrées majoritairement chez les plus de 65 ans. Si l'indication « en rappel » semble respectée, on note néanmoins 452 premières doses et 348 deuxièmes doses qui semblent correspondre à un mésusage. De la même manière on constate 55 injections chez les moins de 15 ans, pour un total de 178 injections entre 5 et 18 ans.

Sur la période d'étude, 8 cas ont été validés chez 4 femmes et 4 hommes, âgés en moyenne de  $57,4 \pm 24$  ans, soit un taux de notification pour 100 000 injections de 24,04 [7,38-40,7]. L'évolution était favorable dans plus de 60% des cas au moment de la notification. Parmi ces cas, 2 sont médicalement significatifs.

Plus de 62% des cas décrivent des effets d'immunogénicité attendus survenus dans des délais brefs. Deux cas isolés ont été jugés inattendus, un cas rapportant un tableau compatible avec une pseudo polyarthrite rhizomélique non confirmée au moment de la notification et un cas de zona facial, effets non mentionnés dans le RCP, rapportés également avec les autres vaccins contre la COVID-19 sans signal retenu à ce jour.

## Conclusions du rapporteur

A l'issue du suivi renforcé de pharmacovigilance, il n'y a pas de signal potentiel, ni de signal confirmé de sécurité ou d'événement sous surveillance retenus pour le VIDPREVTYN BETA.

Compte tenu de l'arrêt de commercialisation de la spécialité VIDPREVTYN BETA et de la date de péremption du dernier lot (31/01/2024), les CRPV rapporteurs proposent l'arrêt de l'enquête nationale de pharmacovigilance pour ce vaccin.

## Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- la faible utilisation du vaccin en France. Ce vaccin est le sixième mis à disposition en France et son autorisation de mise sur le marché (AMM) est désormais abrogée depuis le 18 mars 2024 pour des raisons commerciales. Elle n'est pas liée à un problème de sécurité, ni d'efficacité ou de qualité ;
- le fait que l'on ne puisse pas identifier quel professionnel est à l'origine du mésusage évoqué dans le rapport ;
- le fait qu'aucun nouveau signal n'a été rapporté sur la période d'évaluation des données et un dernier rapport européen de pharmacovigilance a été déposé par le laboratoire suite à l'abrogation de l'AMM.

## Conclusions du CSP

### Conclusions

Les membres du CSP en accord avec les conclusions des CRPV rapporteurs sont favorables à la fermeture de l'enquête.

### Références documentaires

Rapport du CRPV d'Amiens et de Rouen

## Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin NUVAXOVID)

|   |                  |
|---|------------------|
| Laboratoire                             | NOVAVAX, MEDIXAL |
| Direction médicale médicament concernée | DMM2             |

## Présentation du dossier

---

### Introduction

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble et le CRPV de Lyon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin NUVAXOVID. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en terme de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes. L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Elle peut conduire à écarter la responsabilité du vaccin dans la survenue d'un événement indésirable observé dès lors qu'une autre cause, certaine, est mise en évidence. Aussi ce nouveau rapport présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et qui ont été validés et enregistrés comme tels par le CRPV qui les ont pris en charge.

### Méthode

Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance sur la période du 13/01/2023 au 12/01/2024, ainsi qu'à partir des données de la littérature internationale (Pubmed) et de la base mondiale de Pharmacovigilance (Vigilyze). Une analyse d'éventuel fait marquant après la période de gel des données de ce rapport a été réalisée.

### Résultats et discussion du rapporteur

En cumulé, depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin NUVAXOVID, 42 007 doses ont été administrées en France, dont 679 doses ciblant le variant XBB.1.5 (AMM le 31/10/2023), et 111 cas d'effets/événements indésirables ont été analysés, dont 30 étaient considérés comme graves (27 %). Il est à noter que parmi ces 30 cas graves, 73% (n=22) présentaient un critère de gravité "autre situation médicale particulièrement significative". Il n'y a pas eu de cas de décès sur la période analysée, ni en cumulé depuis le début de la vaccination avec NUVAXOVID. Les données analysées correspondent pour la majorité à des effets indésirables attendus et non graves, en particulier des effets de réactogénicité (39%). Le taux de notification en cumulé est de l'ordre de 269 cas pour 100 000 personnes vaccinées (IC95% 219-318).

Sur la période de ce 3<sup>ème</sup> rapport, 19 nouveaux cas d'effets/événements indésirables ont été notifiés et analysés par le réseau français des CRPV. Parmi ces 19 cas, 6 sont considérés comme graves (32%). Aucun nouveau signal n'a été identifié. Il n'y a pas eu de cas marquant sur la période.

Par ailleurs, un cas supplémentaire de troubles menstruels a été notifié chez une femme non ménopausée. Compte-tenu d'un nombre important de cas dans le précédent rapport, ces troubles menstruels étaient sous surveillance rapprochée. Ce nouveau cas ne fait pas de cet événement un signal potentiel.

Concernant les cas graves et inattendus, compte-tenu de leur très faible nombre et des facteurs de risque associés, il n'est pas possible de conclure ni d'évoquer un signal potentiel à ce stade.

### Conclusions du rapporteur

En conclusion, l'analyse cumulée des 111 cas rapportés avec le vaccin NUVAXOVID ne remet pas en cause la balance bénéfique/risque du vaccin. Compte-tenu du faible nombre de cas d'effets/événements rapportés, de l'absence de cas marquant, et des chiffres de vaccination, la fermeture de l'enquête nationale de pharmacovigilance de ce vaccin est proposée.

## Discussion en CSP

Les discussions ont porté, comme pour VIDPREVTYN, sur la faible utilisation du vaccin NUVAXOVID en France et sur le fait qu'aucun nouveau signal n'ait été rapporté sur la période d'évaluation des données.

### Conclusions

Les membres du CSP sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur et sont favorables à la fermeture de l'enquête

### Références documentaires

Rapport du CRPV de Grenoble et de Lyon

## Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin SPIKEVAX)

|   |                              |
|---|------------------------------|
| Laboratoire                             | MODERNA                      |
| Direction médicale médicament concernée | DMM2                         |
| Expert                                  | CRPV de Besançon et de Lille |

## Présentation du dossier

### Introduction

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lille et le CRPV de Besançon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Spikevax. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes de nouveauté ou de gravité) sur la base des cas marquants issus de la base nationale de pharmacovigilance, afin de détecter le cas échéant de nouveaux signaux, en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes. L'analyse des cas marquants (correspondant à un ou plusieurs cas d'effets indésirables pouvant constituer un signal potentiel) déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce rapport présente les cas marquants pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge. Leur analyse peut conduire à écarter la responsabilité du vaccin dans la survenue d'un événement indésirable observé dès lors qu'une autre cause, certaine, est mise en évidence.

### Méthode

Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance sur la période du 23/02/2023 au 22/02/2024. Ce rapport présente les cas marquants pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge. Une analyse d'éventuels faits marquants après la période de gel des données de ce rapport a été réalisée. Par ailleurs, une synthèse sur les cas de d'acouphènes est également fournie dans le cadre de ce rapport.

## Résultats et discussion du rapporteur

L'analyse sur la période de fin février 2023 à février 2024 des cas reçus concernant le vaccin ARNm SPIKEVAX et enregistrés dans la BNPV est comparable à celles réalisées durant les deux années précédentes. L'analyse plus précise des 13 cas marquants et de certains cas particuliers (d'après les rapports précédents) amène à considérer :

- Un nouveau signal potentiel fort pour le syndrome de fatigue chronique : chez 7 patientes (dont trois qui aggravaient leur maladie préexistante), le diagnostic de syndrome de fatigue chronique/encéphalomyélite a été posé par des médecins internistes en moyenne 18 mois après le début des symptômes, mis en relation avec la vaccination COVID par ces spécialistes. Dans la littérature, depuis 2022, le syndrome post vaccination COVID (SPVC) est de plus en plus décrit, apparemment rare mais certainement sous diagnostiqué, survenant dans les jours qui suivent la vaccination mais persistant plusieurs semaines voire mois ou années, à l'instar de ce qui est observé avec le COVID long. A l'Europe, il n'y a pas de signal sur le syndrome de fatigue chronique à ce jour, ni sur le SPVC, et celui sur les fatigues a été clos, la fatigue étant reconnue comme un effet indésirable très fréquent avec le vaccin (cf RCP/notice) Néanmoins, en janvier 2024, l'agence néerlandaise a réalisé une expertise sur ce sujet à partir de ses cas de pharmacovigilance, où elle conclut que malgré des facteurs confondants et la difficulté du diagnostic, on ne peut trancher sur une relation causale entre le SPVC et vaccins antiCOVID et que des études complémentaires sont nécessaires ;
- Le maintien d'un signal potentiel fort pour les acouphènes. 683 cas ont été analysés dans ce troisième bilan dont les données ont été actualisées au 30 juin 2023 ;
- Le maintien d'un signal potentiel fort pour le syndrome de Parsonage Turner ;
- Le cas des vascularites rétiniennes à garder en mémoire ;
- Le cas des hémorragies post-ménopausiques à garder en mémoire.

## Conclusions du rapporteur

Les CRPV rapporteurs proposent une fermeture de l'enquête dans son ensemble, et réouverture possible sur certains signaux potentiels si nécessaire (exemple : fatigue chronique).

## Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les acouphènes. Un membre propose une communication auprès des professionnels de santé (médecin ORL et généralistes). En effet, les patients atteints d'acouphènes vont rarement voir un spécialiste sur conseil de leur généraliste. Plusieurs membres ont insisté sur le fait que les patients avaient besoin que ces effets soient reconnus. Un membre a questionné sur les données de pharmacovigilance recueillies par des organismes comme l'AFREPA (Association Francophone des Equipes Pluridisciplinaires en Acouphénologie) ou d'autres comme pour le syndrome de fatigue chronique pour l'évaluation des cas cliniques individuels. Un travail avec l'AFREPA serait effectivement intéressant pour aider à mieux remonter et documenter ce type de cas afin de pouvoir faire une analyse plus approfondie. Comme pour la fatigue chronique, il est difficile d'établir un lien de causalité en s'appuyant sur les données scientifiques disponibles à ce jour. Une analyse plus approfondie de ces effets apparaît nécessaire ;
- Le syndrome de Parsonage-Turner. L'ANSM est en cours d'analyse des nouvelles données afin de voir s'il est possible de rouvrir le signal au niveau européen ;
- Le fait que ce vaccin n'ait pas été utilisé lors de la campagne de vaccination ayant eu lieu en automne 2023.

## Conclusions

Les membres du CSP sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur et sont favorables à la fermeture de l'enquête avec une réouverture possible sur certains signaux potentiels en cas d'éléments nouveaux dont les cas marquants.

## Références documentaires

Rapport du CRPV de Besançon et de Lille

## Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin COMIRNATY)

|   |   |
|---|---|
| Laboratoire                             | PFIZER, BIONTECH                          |
| Direction médicale médicament concernée | DMM2                                      |
| Expert                                  | CRPV de Marseille, Strasbourg et Toulouse |

## Présentation du dossier

### Introduction

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Marseille, le CRPV de Strasbourg et le CRPV de Toulouse assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin COMIRNATY. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en termes de nouveauté ou de gravité) sur la base des cas marquants issus de la base nationale de pharmacovigilance, afin de détecter le cas échéant de nouveaux signaux, en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes. L'analyse des cas marquants (correspondant à un ou plusieurs cas d'effets indésirables pouvant constituer un signal potentiel) déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Ce rapport présente les cas marquants pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge. Leur analyse peut conduire à écarter la responsabilité du vaccin dans la survenue d'un événement indésirable observé dès lors qu'une autre cause, certaine, est mise en évidence. Par ailleurs, une synthèse sur les cas graves de convulsions est également fournie dans le cadre de ce rapport.

### Méthode

Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas marquants enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance sur la période du 23/02/2023 au 22/02/2024. Ce rapport présente les cas marquants pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge. Une analyse d'éventuels faits marquants après la période de gel des données de ce rapport a été réalisée. De plus, un point spécifique sur les cas graves de convulsions a été effectué.

### Résultats et discussion du rapporteur

L'analyse et l'expertise des 368 cas de convulsions graves ne sont pas en faveur d'un signal.

L'analyse et l'expertise des 52 cas marquants de cette période amènent :

- A émettre un signal potentiel sur les neuropathies à petites fibres : à date de ce rapport de pharmacovigilance, il y a un total de 32 cas de neuropathies à petites fibres dans la base nationale de pharmacovigilance dont les 3 cas marquants sur la période (revus également avec l'expert neurologue du CRPV d'Amiens) et un cas d'aggravation chez un patient avec ATCD de neuropathie à petites

fibres diagnostiquée en 2017. Parmi ces 32 cas, 10 cas sont confirmés histologiquement par les résultats de biopsie de peau. La plupart, ont bénéficié au plan clinique de consultation et d'investigation poussées. Au plan étiologique, comme pour les 3 cas marquants, ils ont souvent bénéficié d'un bilan étiologique extensif sans argument en faveur d'un diabète, une maladie systémique, une gammopathie monoclonale, une carence en folates ou en B9, ou une origine dysimmune. Des cas sont également rapportés dans la littérature scientifique avec le vaccin Pfizer et également avec d'autres vaccins (varicelle, rage,...). Une analyse sur VIGIBASE (tant sur les cas français que les cas mondiaux) met en évidence une disproportionnalité statistique (IC025 = 1,6 en France, IC025= 2,5 sur Monde)

- Au maintien du signal potentiel sur les hémophilies acquises
- Au maintien du signal potentiel sur les hépatites auto-immunes
- Au maintien du signal potentiel sur le zona
- Au maintien du signal potentiel sur les pseudo polyarthrites rhizoméliques(PPR)
- A demander une expertise des cas ophtalmologiques (occlusion de la veine centrale de la rétine et uvéite) par un expert ophtalmologue
- A demander une expertise des cas de syndrome de tachycardie posturale, encéphalomyélite myalgique et syndrome de fatigue chronique par un expert interniste

Les signaux potentiels émis dans les rapports précédents restent d'actualité dont notamment le syndrome de Parsonage Turner.

### Conclusions du rapporteur

Les CRPV rapporteurs proposent une fermeture de l'enquête et réouverture possible sur certains signaux potentiels en cas d'éléments nouveaux dont les cas marquants.

### Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les troubles oculaires. Ceux-ci sont toujours en cours de revue au niveau européen ;
- Le syndrome de Parsonage-Turner. L'ANSM est en cours d'analyse des nouvelles données afin de voir s'il est possible d'ouvrir à nouveau le signal au niveau européen ;
- La poursuite de la surveillance de certaines populations et certains effets à l'aide d'étude de pharmaco-épidémiologie réalisées par EPI-PHARE tels que les saignements menstruels abondants avec les vaccins ARNm sur les pronostics à moyen-long terme ainsi que les myocardites post vaccinales, sur les pronostics à moyen-long terme des patients hospitalisés avec forme grave du COVID-19 et sur vaccination et mortalité toute cause ;
- Les neuropathies à petites fibres. Un membre interroge sur le nombre de cas certains ou probables, sans facteurs confondants. Dix cas de neuropathie à petites fibres ne mentionnent pas de facteur confondant pour attribuer le rôle à autre chose que le vaccin contre le COVID. Ces 10 cas sont d'ailleurs accompagnés d'une biopsie et ont été confirmés histologiquement et il existe par ailleurs de la littérature sur ce sujet. Un commentaire a été remonté au niveau européen. Ils sont mentionnés dans le rapport européen de pharmacovigilance en cours d'évaluation par le pays rapporteur ;
- Le syndrome de fatigue chronique. Le potentiel rôle du vaccin n'est pas facile à évaluer mais un membre suggère que le délai de survenue peut être un indicateur. Les symptômes surviennent très peu de temps après la vaccination ;
- Les COVID long. Un membre mentionne le manque de définition officielle pour décrire cette atteinte ;
- L'utilisation des deux vaccins ARNm en 2023. Au-delà d'une utilisation plus importante de COMIRNATY de façon globale, seul COMIRNATY était disponible pour les rappels de vaccination des personnes éligibles à l'automne 2023 ;
- Le suivi de pharmacovigilance mis en place au Royaume-Uni. Les cas de pharmacovigilance survenus au Royaume-Uni sont analysés au travers des rapports européens de pharmacovigilance même si le Royaume-Uni ne fait plus partie de l'Union Européenne ;
- La réalisation d'un retour d'expérience. Afin d'optimiser la surveillance en termes de choix stratégique, de voir ce qui a fonctionné et ce qui aurait pu être amélioré et sur la communication

à avoir pour rassurer sur le profil de sécurité d'emploi de ces vaccins et le nombre de décès évités. L'ANSM a répondu qu'elle avait débuté une telle démarche en vue d'adapter le dispositif pour une éventuelle prochaine épidémie ou pandémie. L'ANSM a d'ailleurs rédigé un article sur le dispositif mis en place et sur certains signaux concernant cette pandémie, il devrait être soumis prochainement dans une revue scientifique;

- La différence entre les signaux potentiels identifiés en France et ceux pris en compte par l'Europe. En effet, certains signaux potentiels identifiés par les CRPV rapporteurs ne sont pas confirmés au niveau européen et donc ne sont pas mentionnés dans les résumés des caractéristiques des produits. Un expert a pris l'exemple des cas d'acouphènes et a proposé de communiquer sur cette atteinte observée en France, avec des cas analysés par un expert ORL et considéré comme un signal potentiel. Il est important de mentionner que l'ANSM a communiqué régulièrement au travers de son site internet sur tous les événements qui ont été surveillés durant le dispositif renforcé de surveillance, les signaux potentiels et les signaux confirmés.

## Conclusions

Les membres du CSP sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur et sont favorables à la fermeture de l'enquête avec une réouverture possible sur certains signaux potentiels en cas d'éléments nouveaux dont les cas marquants.

## Références documentaires

Rapport du CRPV de Marseille, Strasbourg et Toulouse.

*Monsieur Pelé Dedieu a quitté la réunion.*

## Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance de l'anticorps monoclonal anti-VRS (BEYFORTUS nirsevimab)

|   |              |
|---|--------------|
| Laboratoire                             | SANOFI       |
| Direction médicale médicament concernée | DMM2         |
| Expert                                  | CRPV de Nice |

## Présentation du dossier

### Introduction

Le nirsevimab, BEYFORTUS, est un nouvel anticorps monoclonal dirigé contre le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) qui a été mis à disposition en France en septembre 2023. Il possède une activité antivirale préventive contre les infections respiratoires inférieures à VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons durant leur première saison épidémique. La dose recommandée est une administration unique de 50mg pour les nourrissons <5kg et de 100mg pour ceux ≥5kg. Etant donné son caractère innovant, la population concernée et la campagne d'immunisation mise en place sur le territoire, il a été décidé de mettre en place une enquête nationale de pharmacovigilance.

### Méthode

L'ensemble des observations de pharmacovigilance de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et du Laboratoire exploitant ont été transmises entre le 11/09/2023 et le 30/04/2024 et ont été évaluées. Une requête hebdomadaire était effectuée avec analyse intermédiaire mensuelle. Cette évaluation s'est accompagnée d'une évaluation des données de la littérature, des données internationales transmises (PSUR, variations éventuelles), des données de Vigilyze et de toute autre source d'information disponible sur les données de pharmacovigilance du nirsevimab (telles que des

résultats d'études, de détection de signal). Un rapport annuel de synthèse des données de pharmacovigilance est également prévu dans le cadre de cette enquête nationale de pharmacovigilance.

### Résultats et discussion du rapporteur

Un total de 198 cas (381 effets indésirables) dont 153 graves a été analysé ; 132 cas BNPV dont 102 graves et 66 cas laboratoire dont 51 graves. Une très grande majorité de cas (148/198, 74,7%) rapporte des inefficacités / bronchiolites à VRS, de gravité variable suivant les cas mais sans évolution fatale. A noter, un nourrisson de 7 mois et 10 jours est décédé d'une mort subite du nourrisson alors qu'il présentait une infection à VRS en cours sans critère de sévérité. Il n'y a pas de facteur de risque identifié dans les cas d'inefficacité. Cependant, l'analyse des cas d'infections à VRS et donc de l'efficacité de BEYFORTUS nécessite d'être effectuée par des études de pharmaco épidémiologie en condition de vie réelle. Trois cas de mort subite sont rapportés sans signal identifié à ce jour. Il n'y a pas eu d'autre décès sur la période de suivi. Trois signaux potentiels ont été mis en évidence : un risque de trouble respiratoire hors contexte infectieux, de type dyspnée, désaturation, pause respiratoire de chronologie évocatrice (force modérée et risque sévère), un risque d'effets systémiques de type syndrome grippal, baisse de prise alimentaire, hypotonie, pouvant être interprétés comme de l'immunogénicité post injection (force modérée et risque faible) et un risque d'AVC suite à la notification d'un cas isolé (force faible et risque sévère). Parmi les autres cas rapportés, ont été analysées des réactions au site d'injection attendues, des réactions cutanées attendues et dont l'évaluation retrouve dans un certain nombre de cas un délai de survenue peu évocateur ou des facteurs confondants. Plusieurs cas rapportent des erreurs médicamenteuses exposant le patient à une dose plus importante que recommandée, mais sans conséquence clinique dans la plupart des cas.

### Conclusions du rapporteur

Il ressort de l'analyse de cette première période d'enquête nationale de pharmacovigilance 3 signaux potentiels de pharmacovigilance : deux signaux modérés en lien avec des réactions post injection : affections respiratoires de type dyspnée, désaturation, pause respiratoire de risque sévère, affections systémiques telles que syndrome grippal, baisse de prise alimentaire, hypotonie de risque faible et un signal faible mais de risque sévère d'AVC suite à la notification d'un cas isolé. Les autres cas rapportent des inefficacités / bronchiolites à VRS difficilement analysables en notification spontanée, et des effets attendus (réactions au point d'injection, réactions cutanées, fièvre). Des événements indésirables sont à surveiller : les morts subites du nourrisson, les réactions immunoallergiques, l'éventuelle émergence de cas de résistances et les pétéchies (dans le cadre d'un risque théorique de thrombopénie). Etant donné les signaux identifiés qui sont en cours d'évaluation, la demande d'extension d'indication de BEYFORTUS aux nourrissons jusqu'à 24 mois restant à risque élevé de forme grave pour leur seconde période épidémique et des incertitudes quant à un risque de réaction allergique notamment en situation de réexposition<sup>1</sup>, il est proposé de poursuivre l'enquête nationale de pharmacovigilance. Il est néanmoins proposé de limiter l'analyse des cas de bronchiolite à VRS / inefficacité aux cas pertinents (cas marquants, pronostic vital engagé ou décès éventuels), compte-tenu des limites de leur évaluation en notification spontanée.

### Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les travaux en cours en pharmaco-épidémiologie. Une étude visant à évaluer l'efficacité de BEYFORTUS en vie réelle est en cours de finalisation. Cette étude est menée à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) et portent sur les hospitalisations pour infection des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nourrissons lors de leur première saison d'exposition au VRS et qui ont été immunisés en ville. En effet, il n'a pas été possible de réaliser cette étude chez les nourrissons ayant reçu l'administration dans les

<sup>1</sup> [Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use \(CHMP\) 24-27 June 2024 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

maternités ou en hospitalisation compte tenu de la difficulté d'accès aux données relatives aux administrations dans les établissements de santé qui ne sont pas tracées dans le SNDS. Cette étude reprendra les données d'efficacité en prenant en compte les facteurs de risques des patients ;

- Des tendances fortes de disparités socio-économiques qui ont été identifiées lors de cette première campagne de prévention des infections à VRS par le nirsévimab en ville (étude EPIPHARE d'avril 2024) ;
- L'extension d'indication en cours de discussion au niveau européen au sujet d'une deuxième injection chez des enfants à risque et ce jusqu'à 24 mois ;
- Des cas d'hypotonie et d'apnée rapportés au niveau européen. Une synthèse du laboratoire est attendue à ce sujet.
- Une variation en cours au sujet du risque d'hypersensibilité. Il s'agit d'un risque connu, commun à l'ensemble des anticorps monoclonaux et figure déjà à ce titre dans le RCP dans la rubrique des mises en garde. Avec cette variation, il devrait être ajouté dans la rubrique effets indésirables ;
- Des cas de mésusage notamment aux Etats-Unis. Ce produit a été utilisé en dehors de son AMM chez des enfants de plus de 2 ans et parfois chez des adultes ;
- En France, quelques cas d'erreurs médicamenteuses sont signalés mais la plupart sans effet indésirable rapporté. Il s'agissait le plus souvent de double administration de nirsévimab. Le packaging semble pouvoir être amélioré afin d'éviter les erreurs de dosage [une boîte où le dosage est mentionné sur fond bleu (100 mg) et l'autre sur fond violet (50 mg) ;
- La traçabilité des administrations : la question de la traçabilité d'une administration de BEYFORTUS dans le carnet de santé a été discutée afin d'éviter des doubles administrations tout comme la traçabilité d'une administration du vaccin ABRYSSVO à la mère pendant la grossesse. Celle-ci pourrait être également mentionnée dans le carnet de santé de l'enfant, afin que le nourrisson ne soit pas immunisé par la suite en plus par BEYFORTUS.

## Conclusions

Les membres sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur et sont favorables à la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance en limitant l'analyse des cas de bronchiolite à VRS, aux cas d'intérêt pour l'enquête (cas marquants, mise en jeu du pronostic vital ou décès éventuels).

## Références documentaires

Rapport du CRPV de Nice

## Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de fer pour injection intraveineuse et au risque infectieux

|   |  |
|---|--|
| Laboratoire                             | VIFOR, ARROW, PANMEDICA, PANPHARMA, SANDOZ, VIATRIS, PHARMACOSMOS, AGUETTANT |
| Direction médicale médicament concernée | DMM1   |
| Expert                                  | CRPV de Pitié Salpêtrière St Antoine   |

## Présentation du dossier

### Introduction

Cette enquête fait suite à la discussion de 2 cas marquants de choc septique chez des patients traités par du fer injectable lors du CSP signal du 4 juillet 2022. Dans la mesure où ce risque est seulement

évoqué en rubrique 4.4 « mise en garde et précautions d'emploi » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), l'objectif était d'analyser les cas déclarés aux CRPV et aux laboratoires d'infections de novo et d'aggravations d'infections graves pour tous les fers injectables (IV), complété par une analyse bibliographique pour investiguer ce risque. Sur la base de cette analyse, il était proposé d'essayer de caractériser le profil des patients pour pouvoir renforcer si nécessaire l'information produit sur ce risque infectieux ou proposer un commentaire documenté dans le prochain PSUR afin de l'ajouter en rubrique 4.8 « effets indésirables » du RCP.

## Méthode

Tous les cas graves déclarés aux CRPV et aux laboratoires, cumulés jusqu'au 31/12/2023, impliquant au moins un fer injectable (FERINJECT, VENOFER, MONOVER) et autres spécialités à base de complexe d'hydroxyde ferrique, codé comme suspect ou interactif et au moins un effet indésirable inclus dans le SMQ « Sepsis (large) », « Infections opportunistes (large) » ou le SOC « Infections/infestations » ont été analysés. Les données d'exposition ont été évaluées à partir des chiffres de ventes fournies par les laboratoires. Ces données ont été complétées par l'analyse des derniers rapports périodiques de sécurité (PSURs) et des Plans de Gestion des Risques (PGR). L'analyse de la littérature a pris en compte les études évaluant le rôle du fer injectable dans la survenue et/ou aggravation des infections.

## Résultats et discussion du rapporteur

Au total, sur la période, 40 cas graves français d'infection rapportés au cours/décours d'un traitement par fer injectable ont été retenus pour l'analyse (12 FERINJECT et 28 VENOFER et autres spécialités à base de complexe d'hydroxyde ferrique) soit un taux de notification estimé inférieur à 1/10 000 patient traité par FERINJECT ou VENOFER et autres spécialités à base de complexe d'hydroxyde ferrique. Parmi ces 40 cas, les effets infectieux ont entraîné le décès dans 10% des cas et ont mis en jeu le pronostic vital dans 10% des cas. Il s'agissait dans 97,5% (39/40) des cas d'une infection bactérienne de novo. Il s'agissait le plus souvent d'un sepsis/choc septique (17 soit 42,5%), d'une bactériémie (7 soit 17,5%) ou d'une lymphangite (10 soit 25%). L'infection était documentée dans 16/40 cas (soit 40%). Les germes identifiés correspondaient à ceux classiquement retrouvés dans les infections nosocomiales. Presque la moitié des patients avaient plus de 65 ans, chez 15% des patients un contexte d'immunodépression était retrouvé et 10% des cas sont survenus dans un contexte de post-partum immédiat. Aucun facteur de risque infectieux n'a été identifié chez 22,5% des patients. Dans la majorité des cas (58%), l'infection survenait dès la première injection. L'infection était généralisée dans 24 cas (60%) dont 8 cas associant des signes d'infections locorégionales, dans 13 cas locorégionale (32,5%) et dans 3 cas touchait un autre site que le point d'injection (7,5%). Parmi les 40 cas d'infection, 8 thromboses associées étaient rapportées dans des contextes d'infections locorégionales. Le fer faciliterait la survenue d'infection en agissant par deux mécanismes : (1) l'injection directe de fer dans la circulation induirait une augmentation des niveaux de fer non lié à la transferrine, le rendant ainsi disponible aux micro-organismes et favoriserait leur prolifération et (2) le fer intraveineux entraînerait une altération des fonctions immunitaires, via notamment un stress oxydatif intracellulaire significatif.

## Conclusions du rapporteur

Au total, les cas d'infections bactériennes graves rapportés avec le fer injectable sont rares mais sévères (10% de décès et 10% de mise en jeu du pronostic vital), survenant majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque (immunodépression, âge supérieur à 65 ans) (78%). Dans les cas d'infection locorégionale, une thrombose associée était fréquemment retrouvée. Par ailleurs, dans 2 cas l'infection grave était une fasciite nécrosante compliquant une nécrose suite à une extravasation. En revanche, les cas d'infection généralisée n'étaient pas toujours associés à la présence de signes infectieux locorégionaux. La force du signal et le niveau de risque sanitaire sont considérés comme modérés, ils ne modifient pas la balance bénéfique/risque et la place du fer injectable dans la stratégie thérapeutique, la poursuite de cette enquête ne semble pas nécessaire. Dans les suites de cette analyse, il est important de sensibiliser les professionnels de santé (médecins, infirmiers) et les patients sur ce risque d'infection bactérienne/aggravation d'infections, sur les possibles facteurs favorisants (tels que l'âge et l'immunodépression), la nécessité de rechercher la présence éventuelle d'antécédent infectieux ou de signes d'infections sous-jacentes avec l'initiation du traitement et sur la

nécessité de ne pas réintroduire dans l'immédiat le fer injectable en présence de manifestations (telles que fièvre, lymphangite, veinite...) évocatrices d'une infection.

## Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Un ensemble de 4 cas (veinite, hyperthermie, frissons) avec mise sous antibiothérapie reçus récemment après le gel des données de cette enquête. Le CRPV rapporteur a échangé avec le CRPV qui a saisi et analysé les 4 cas, ces cas ne modifient pas les conclusions du rapport ;
- Les actions proposées par l'ANSM. Les résultats de ce travail seront partagés au niveau européen afin de demander au laboratoire une revue cumulative du risque infectieux d'origine bactérienne (de novo) en vue d'une éventuelle modification de l'information produit. Il a été recommandé au CRPV rapporteur de valoriser son travail au travers d'une publication scientifique ;
- Le bon usage des médicaments à base de fer. Un membre a questionné le CRPV rapporteur sur l'amélioration de l'utilisation du fer pour réduire le risque infectieux en utilisant la voie orale à la place de la voie injectable. Au vue des informations disponibles dans les cas de pharmacovigilance, il n'était pas possible de savoir si parmi les cas avec une injection de fer, la voie orale aurait pu être utilisée à la place ;
- L'évolution de l'usage du fer depuis les recommandations de l'OMS de 2021 (Patient Blood management). ;
- L'utilisation croissante des fers injectables ;
- La possible sous-notification des cas d'infections dans un contexte d'administration de fer injectable (difficulté de faire le lien) ;
- La faisabilité d'une étude pharmaco-épidémiologique ; à ce jour il existe uniquement des méta-analyses et des séries de cas ;
- La nécessité de vérifier la bonne pose de la perfusion pour limiter les veinites pouvant se compliquer d'infection.

## Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la fermeture de l'enquête PV, à ce que le signal de risque infectieux soit remonté au niveau européen afin de renforcer si nécessaire l'information sur ce risque, et pour une sensibilisation des professionnels de santé.

## Références documentaires

Rapport du CRPV Pitié Salpêtrière St Antoine

## Nom du dossier : Enquête nationale de PV relative à la spécialité PADCEV (enfortumab vedotin)

|   |                  |
|---|------------------|
| Laboratoire                             | ASTELLAS         |
| Direction médicale médicament concernée | DMM1             |
| Expert                                  | CRPV de Poitiers |

## Présentation du dossier

### Introduction

L'enfortumab-vedotin (EV), commercialisé sous le nom de PADCEV, est un anticorps-médicament conjugué ciblant la nectine-4, une protéine d'adhésion située à la surface des cellules urothéliales cancéreuses. Il est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et anti-PD1 ou anti-PDL1. Le profil de sécurité a été marqué par la survenue de 6 cas d'effets indésirables (EI) cutanés graves dont 3 cas d'issue fatale au cours de l'autorisation d'accès précoce et une enquête de pharmacovigilance a été ouverte dans ce contexte, à l'obtention de l'AMM le 13/04/2022. Une première présentation en CSP PV a eu lieu le 27 juin 2023. Aucun signal n'avait été identifié mais le nombre de cas était limité et la poursuite de l'enquête avait été retenue, centrée sur les cas graves uniquement sauf pour les EI cutanés incluant les cas graves et non graves.

## Méthode

L'ensemble des cas déclarés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et au laboratoire entre le 01/01/2023 et le 31/12/2023 pour lesquels l'EV était codé « suspect » ou « interaction » ont été analysés. L'enquête a été complétée par une analyse des PSURs, de la littérature et des données de la base mondiale de pharmacovigilance.

## Résultats et discussion du rapporteur

Sur la période, 190 cas (99 cas déclarés aux CRPV et 91 cas transmis par la firme) ont été analysés dont 146 cas graves. La moitié des cas correspondait à des réactions cutanées (49,5% (94/190), effet attendu), suivis des cas de neuropathies (17% (32/190), effet attendu) et des cas d'infections (15% (29/190), effet inattendu). L'incidence de cas graves pour 100 patients traités était estimée à 8,6 (IC95%, 7,2-10), en légère augmentation par rapport au rapport précédent (7 cas graves pour 100 patients traités (IC95%, 4,8-9)). Les 18 cas de décès retenus étaient, 9 cas d'infections, 6 cas d'atteinte cutanée avec EI systémiques, 1 cas d'acidocétose diabétique (effet listé), 1 cas de neutropénie fébrile (effet listé) et 1 cas de diarrhées (effet listé) avec insuffisance rénale aigue. Aucun nouveau signal n'a été identifié suite à l'analyse des cas de réactions cutanées, qui correspondaient en grande majorité à des érythèmes toxiques à la chimiothérapie, qui est un diagnostic compatible avec la pharmacodynamie de l'EV. Toutefois, des cas d'issues fatales ont été retrouvés, associant des atteintes systémiques et questionnant les mécanismes physiopathologiques mis en jeu. Le diagnostic parfois complexe peut nécessiter une approche pluri-professionnelle et une harmonisation du codage est nécessaire afin de simplifier les situations cliniques.

L'analyse des 29 cas graves d'infections, notamment des chocs septiques et sepsis sévères avec 11 décès, a permis de caractériser un signal potentiel et notamment pour les 3 cas sans neutropénie associée.

Enfin, les 3 cas d'acidocétose diabétique (EI d'intérêt), dont 1 d'issue fatale et les 8 cas publiés dans la littérature, ont décrit une survenue chez des patients parfois non diabétiques, ce qui pose la question de l'intérêt du contrôle de l'HbA1c avant mise sous traitement par EV.

## Conclusions du rapporteur

Ce deuxième rapport d'enquête de pharmacovigilance pour l'EV :

- ne met pas en évidence de nouveau signal concernant les réactions cutanées. Il s'agit en majorité d'atteintes non graves mais certaines réactions sont parfois sévères associant des atteintes systémiques. Une actualisation de l'information produit avec la notion d'érythème toxique à la chimiothérapie permettrait au clinicien de repérer rapidement ce type de réactions cutanées de nature non allergique.
- identifie les infections comme signal potentiel, notamment les infections sans neutropénie associée ;
- identifie la pancytopénie comme signal potentiel ;

- identifie les acidocétoses diabétiques comme EI d'intérêt. La gravité des cas, y compris chez des patients sans antécédents de diabète, pose la question du contrôle de l'HbA1c avant mise sous traitement.

Compte tenu de la nouvelle place de l'EV associé au pembrolizumab dans le traitement des cancers urothéliaux avancés ou métastatiques, le CRPV rapporteur propose de poursuivre l'enquête nationale, restreinte aux cas graves.

## Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les actions menées par l'ANSM. Le rapport d'évaluation du PSUR européen est en cours d'évaluation, la France a adressé ses commentaires pour soutenir la mise à jour de l'information produit sur le risque de sepsis/choc septique pour demander des revues cumulées sur le risque de pancytopenie et de thrombopénie (pour un éventuel ajout dans l'information produit) ainsi qu'une remarque pour bien mettre en exergue le terme « acidocétose diabétique » dans l'information produit;
- La nature des effets cutanés qui sont des érythèmes toxiques liés à la chimiothérapie (de nature non allergique) ;
- La surveillance des patients diabétiques compte tenu du risque d'hyperglycémie. Dans les essais, 17% des patients présentent une hyperglycémie ; la notion de contrôle de la glycémie est bien présente dans l'information produit mais les membres se sont interrogés sur l'intérêt de la surveillance de l'hémoglobine glyquée ;
- Le positionnement de l'enfortumab-vedotin en dernière ligne du traitement du cancer de la vessie ;
- Un poster sur la toxicité cutanée avec l'enfortumab-vedotin (sur la base d'une analyse rétrospective des données) est en cours de préparation par le CRPV rapporteur pour le congrès annuel de l'ISOP (International Society of Pharmacovigilance) d'octobre 2024.

## Conclusions

Les membres du CSP sont en accord avec les conclusions du CRPV et sont favorables à la poursuite de l'enquête nationale, restreinte aux cas graves.

## Références documentaires

Rapport du CRPV de Poitiers

## Nom du dossier : Suivi national de PV de la spécialité NEXPLANON (étonogestrel)

|   |               |
|---|---------------|
| Laboratoire                             | ORGANON       |
| Direction médicale médicament concernée | DMM1          |
| Expert                                  | CRPV de Tours |

## Présentation du dossier

### Introduction

NEXPLANON, (anciennement IMPLANON) implant contraceptif contenant de l'étonogestrel, fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis 2002. Les objectifs de ce suivi sont la surveillance du risque de migration du dispositif dans l'artère pulmonaire afin d'évaluer l'impact des mesures de réduction du risque mises en œuvre début 2020, suite à un arbitrage européen lancé par la France, et du risque de grossesse secondaire à une interaction médicamenteuse.

## Méthode

Tous les cas de migration dans l'artère pulmonaire ou ses branches et de grossesses notifiés en France aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance ou à la firme entre le 1<sup>er</sup> janvier 2022 et le 31 décembre 2023 ont été analysés, ainsi que les données de la littérature et, pour les grossesses, les cas dans VigiBase sur la même période. Les données de ventes 2022/2023 de NEXPLANON en France ont été fournies par le laboratoire. L'ANSM a transmis les trois derniers rapports européens semestriels du laboratoire relatifs aux événements liés aux insertions et retraits du dispositif jusqu'au 31/12/2022.

## Résultats et discussion du rapporteur

Depuis le dernier rapport de suivi national, 14 cas de migration de l'implant dans l'artère pulmonaire ou ses branches ont été notifiés, soit 68 cas depuis le début de la commercialisation en France. Tous les cas sont graves. La migration est découverte en raison d'un implant non palpable (5 cas ; 63%), d'une demande de retrait de l'implant (2 cas ; 25%) ou devant des signes cliniques (1 cas ; 12%) (douleurs thoraciques). Le diagnostic de migration est posé plus d'un an après la pose dans plus de la moitié des cas (63%). Lorsque la prise en charge est connue (n=12 soit 86%), 3 (25%) implants ont pu être retirés dont 1 (33%) par voie endovasculaire et 2 (67%) par thoracotomie. Neuf (75%) implants sont restés en place, dont 2 (22%) en raison de l'échec du retrait par voie endovasculaire. Chez au moins 2 (14%) femmes, il existait une pariétalisation/ endothélialisation de l'implant expliquant pour une le recours à la thoracotomie en raison des échecs de retrait par voie endovasculaire. Dans certains cas, il a été décidé de laisser l'implant en place du fait des risques liés au retrait, alors que certaines femmes avaient un désir de grossesse. Pour tous les cas rapportés alors que l'implant avait été posé à partir de janvier 2020 (6 cas de ce rapport), il n'est pas indiqué si les nouvelles mesures de réduction du risque (notamment site d'insertion) avaient été suivies. La comparaison des taux d'incidence entre la période du rapport (2022- 2023) et les périodes antérieures (2013-2021) montre que 1/ le taux d'incidence de notification des cas de migration dans l'artère pulmonaire ou ses branches reste stable, respectivement de 2.64/100 000 implants vendus [IC95% 1.44-4.43] versus 2.49 [1.87-3.26], 2/ le taux d'incidence des cas notifiés de migration selon la date de diagnostic est moins élevé, mais la différence n'est pas significative, avec 1.70 cas/100 000 implants vendus [0.78-3.22] versus 2.73 [2.07-3.52]. Enfin, le taux d'incidence des cas notifiés selon la date d'insertion de l'implant a diminué, estimé à 0.57/100 000 implants vendus [0.12-1.65] versus 2.26 [1.66-2.99]. Ainsi, depuis la mise en place des dernières mesures de réduction du risque (début janvier 2020), le taux d'incidence des cas notifiés en fonction de la date d'insertion estimé à 0.73 [0.29-1.50]/100 000 implants vendus est significativement plus faible qu'avant 2020 (2.60 [1.89-3.49]/100 000), ce qui est en faveur d'un impact positif des dernières mesures de réduction du risque de janvier 2020.

Trois grossesses secondaires à une interaction ont été identifiées, les 3 étant « évitables » car survenues avec un inducteur enzymatique (carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) listé dans les rubriques 4.5 du RCP et 2 de la Notice. Cependant pour 2 cas, les données ne permettent pas de confirmer formellement une interaction. Par ailleurs, une étude publiée confirme une interaction avec l'ulipristal, interaction qui n'est pas listée dans les RCP/Notice de NEXPLANON. A l'inverse de ce qui est indiqué dans le RCP de NEXPLANON, trois études ne vont pas dans le sens d'une diminution des concentrations d'étonogestrel par le ritonavir utilisé en tant que booster, ce qui s'expliquerait par l'effet inhibiteur du ritonavir sur le CYP3A4.

## Conclusions du rapporteur

Des cas de migration dans l'artère pulmonaire ou ses branches continuent d'être rapportés. Cependant, le taux d'incidence des cas notifiés en fonction de la date d'insertion de l'implant (2020/2023 versus 2013/2019) est environ 3 fois moindre depuis la mise en place de plusieurs mesures de réduction du risque en janvier 2020 (passant de 2.60 [1.89-3.49] à 0.73 [0.29-1.50]/100 000 implants vendus), ce qui est en faveur d'un impact positif de ces mesures. L'implant non palpable est un motif plus fréquent de découverte d'une migration, ce qui suggère que la recommandation de palpation occasionnelle de l'implant figurant sur la carte patiente, semble une mesure efficace pour détecter les migrations. Cependant, il persiste des cas rapportés avec des implants posés à partir de 2020 (n=6), ce qui pourrait conduire à proposer à nouveau les mesures de réduction du risque déjà évoquée par la France en 2019 mais non retenues dans le cadre de l'arbitrage européen (modification du site d'insertion au niveau

scapulaire, de la forme de l'implant). La migration de l'implant est souvent diagnostiquée tardivement, ce qui s'explique peut-être par une information insuffisante des patientes et des médecins sur les signes d'appel de migration. En effet, les manifestations devant alerter sur une migration pulmonaire (essoufflement et/ou toux) figurent dans la notice mais ne figurent pas sur la carte d'alerte patiente, ni sur la brochure patiente, ni sur celle destinée aux professionnels de santé. Par ailleurs, la prise en charge des implants ayant migré dans l'artère pulmonaire reste délicate. Les tentatives de retrait par voie endovasculaire sont souvent un échec (¼ des cas), comme dans le rapport précédent. Des cas étant toujours notifiés et au vu de leur gravité, nous proposons la poursuite du suivi des cas de migration de l'implant dans l'artère pulmonaire en l'étendant aux cas de migration intra-cardiaque, afin de confirmer la diminution de l'incidence des migrations. Il persiste des grossesses secondaires à une interaction avec des inducteurs enzymatiques listés dans les rubriques 4.5 du RCP et 2 de la Notice de NEXPLANON. La rubrique interaction ne mentionne pas le risque d'interaction avec l'ulipristal et nécessiterait d'être revue pour le ritonavir. Même si le nombre de cas est faible dans ce rapport, il semble important de poursuivre le suivi des grossesses secondaires à une interaction en raison de leur caractère évitable. La force du signal concernant le risque d'interaction est jugée élevée pour l'ulipristal et le ritonavir, et modérée pour la lamotrigine (cf rapport précédent). Ainsi, une poursuite du suivi des cas de migrations de l'implant dans l'artère pulmonaire et des cas de grossesses secondaires à une interaction est proposée.

## Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur les résultats observés et l'historique du dossier :

- La diminution de l'incidence des cas de migration de l'implant dans l'artère pulmonaire ou ses branches en fonction de la date d'insertion depuis 2020, d'après les résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance actuelle, suggère que ces mesures seraient efficaces. Ces observations vont dans le même sens que les évaluations à l'échelle européenne (diminution du nombre de cas de migration selon la date d'insertion dans les rapports semestriels depuis 2019) ;
- Un rappel du contexte et de la procédure d'arbitrage européen (article 13(1) du règlement (CE) n° 1234/2008) finalisée en octobre 2019 : Cet arbitrage a été déclenché par la France au vu de l'augmentation du nombre de signalements de migration de l'implant NEXPLANON dans l'artère pulmonaire et de mesures de réduction du risque jugées insuffisantes ;
- Les mesures de réduction du risque faisant suite aux conclusions de l'arbitrage de 2019 et mises en œuvre en 2020. Ces mesures ont ainsi été rappelées<sup>2</sup> : Carte patiente avec recommandation de palper occasionnellement et délicatement l'implant, modification du site d'insertion, vidéos pour la formation des professionnels de santé, modifications RCP/ notice et brochure patiente pour ajouter les signes d'alerte respiratoire, suivi régulier des cas de migration au niveau européen (semestriel) et une lettre aux professionnels de santé les informant de tous ces changements (envoyée en janvier 2020). A noter que les mesures suivantes avaient été proposées par la France lors de l'arbitrage mais non retenues : modification du site d'insertion (autre que la face interne du bras), forme/couleur de l'implant et modifications des RCP/Notice pour l'ajout de signes d'alertes du type bleus/hématomes ;
- La modification de la fréquence de palpation de l'implant (actuellement occasionnellement) dans les RCP/Notice de NEXPLANON et la carte patiente. Les résultats présentés sont rassurants et ne justifient pas une telle modification déjà discutée lors de l'arbitrage en 2019. En effet, la proposition de l'ANSM, d'expliciter la fréquence de palpation (1 à 2 fois/ mois) avait été refusée. Néanmoins, cette précision a été ajoutée dans la déclinaison nationale de la lettre aux professionnels de santé [DHPC européenne] de janvier 2020 ;
- L'ajout au niveau de la carte patiente (déjà au RCP/notice) des signes d'alerte notamment respiratoires, devant amener la patiente à consulter. Compte tenu de la fréquence relativement faible des signes d'alerte respiratoires lors des migrations dans l'artère pulmonaire (1 cas sur 8 renseignés sur la période actuelle), de leur non spécificité (dyspnée sous NEXPLANON peut aussi être un signe associé au risque de thrombose), mais aussi des contraintes techniques à savoir le petit format de la carte patient (type carte bancaire) avec un nombre de caractères limité, cette mesure n'est pas envisageable. Les signes les plus fréquemment rencontrés et spécifiques ainsi que la surveillance associée ont été ajoutés à la carte patiente dès 2019 (l'implant non palpable,

<sup>1</sup><https://ansm.sante.fr/actualites/implant-contraceptif-nexplanon-renforcement-des-mesures-de-reduction-du-risque-de-migration-notamment-dans-lartere-pulmonaire>

l'une des premières raisons amenant la patiente à consulter). Les signes d'alerte respiratoires (toux, hémoptysie, dyspnée) ont été ajoutés au RCP et la notice en 2019 à l'issue de l'arbitrage et sont également mentionnés dans la [brochure d'information destinée à la patiente](#).

- La modification du site d'insertion (par exemple au niveau scapulaire). La mesure a été refusée par le rapporteur et non soutenue par les autres Etats membres concernés lors de l'arbitrage européen de 2019 pour les raisons suivantes : le développement de l'implant est basé sur le site d'insertion au niveau de la face interne du bras, les autres sites ayant été abandonnés lors du développement (abdomen, hanche, fesses). En effet, les données sur l'efficacité et la sécurité d'un site d'insertion au niveau de la face interne du bras étaient disponibles grâce à un précédent implant JADELLE (lévonorgestrel), spécialité qui n'a jamais été commercialisée en France mais utilisée dans d'autres pays européens. D'autre part, le site de la face interne du bras est facilement accessible, discret et à l'abri des chocs. Le site d'insertion scapulaire a été discuté lors de l'arbitrage mais cette mesure n'a pas été retenue car seulement basée sur un cas isolé. L'ANSM précise qu'un nouveau site d'insertion tel que celui-ci nécessiterait de refaire tout le développement pharmacocinétique, sans pouvoir préjuger, en l'absence de preuve, que ce site serait moins à risque de complications de migrations (en particulier non vasculaire), d'insertions ou de retrait.

Le rapporteur de l'enquête de PV a mentionné l'étude pharmacocinétique et pharmacodynamique récemment publiée sur l'implant d'étonogestrel/ site d'insertion scapulaire (Clure C et al, 2024)<sup>3</sup> portant sur un nombre limité de femmes (5). Les concentrations sériques d'étonogestrel se situaient, au cours de la première année d'utilisation, dans des valeurs identiques à celles mesurées lorsque l'implant est posé dans le bras. Cependant, les concentrations n'ont pas été mesurées après 1 an de pose (implant retiré 1 an après l'insertion).

Compte tenu de la subsistance de cas de migration de l'implant dans l'artère pulmonaire, une communication sur le modèle de celle de 2020, abordant ce risque, en particulier les manifestations cliniques devant alerter sur une possible migration pulmonaire (implant non palpable, essoufflement, toux), et les mesures de réduction associées ainsi que la nécessité pour les praticiens à se former en présentiel aux gestes d'insertion/retrait de l'implant est proposée par l'ANSM. D'autres communications ciblant les gynécologues et sages-femmes sont prévues jusqu'à la fin 2024 et afin d'éviter de surcharger les praticiens avec des communications répétées, l'ANSM propose une communication au plus tôt pour le 1<sup>er</sup> trimestre 2025.

Les discussions ont également porté sur :

- L'élaboration de recommandations sur la prise en charge des implants ayant migré en intra-artériel pulmonaire. L'ANSM a pris contact avec la SFCTCV (Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire). Compte tenu des données limitées disponibles et de la baisse progressive des nouveaux cas de migration depuis 2020, l'ANSM pourrait proposer des recommandations en lien avec la société savante (portant notamment sur la voie et le type de chirurgie à privilégier le cas échéant, les risques associés au retrait de l'implant, la conduite à tenir en cas d'échec du retrait, etc) afin d'obtenir un avis d'experts ;
- Par ailleurs concernant la problématique des risques liés au relargage hormonal en dehors du site d'insertion de l'implant, évoquée par la SFCTCV, des investigations plus poussées sur la durée de diffusion de l'étonogestrel en intravasculaire et les possibles effets locaux sont nécessaires afin d'améliorer l'état des connaissances (à voir auprès du laboratoire et du rapporteur européen) ;
- Le suivi à long terme des femmes ayant un implant laissé *in situ* (registre). La France envisage de demander la mise en place d'un registre européen par le laboratoire lors de l'évaluation du prochain PSUSA relatif à l'étonogestrel ou des rapports sur les événements liés à l'insertion et au retrait (IRREs Insertion and Removal Related Events) dont les Pays-Bas sont rapporteurs ;
- Une étude de pratiques récente a souligné que le taux de connaissance des professionnels (sages-femmes) concernant les nouvelles modalités d'insertion de l'implant était encore insuffisant (70,5 % des sages-femmes se disent informées des dernières recommandations de pose et de retrait d'implant)<sup>4</sup>.

<sup>3</sup> Clure C et al. Pilot study of a novel, alternative subdermal scapular insertion site for the etonogestrel contraceptive implant. *Contraception*. 2024 Jul;135:110442.

<sup>4</sup> BOCH, Julie. *État des lieux des connaissances des sages sages-femmes libérales concernant l'utilisation de l'implant contraceptif Nexplanon*. 2022. Thèse de doctorat.

- Le risque de grossesse secondaire à une interaction médicamenteuse (IAM). Dans le cadre de l'évaluation du prochain PSUSA relatif à l'étonogestrel<sup>5</sup>, un commentaire pourrait être fait pour discuter de :
  - o l'ajout dans les RCP/Notice d'une mention relative au risque d'IAM entre l'étonogestrel et l'ulipristal sur la base de l'étude de pharmacodynamie relevée dans le rapport d'enquête nationale de PV (Gawron LM et al, 2024)<sup>6</sup>
  - o une modification des mentions existantes concernant l'IAM avec le ritonavir dont l'effet est inhibiteur plus qu'inducteur du CYP3A4, sur la base de 3 études de pharmacocinétique mentionnées dans le rapport d'enquêteSur le plan national, un membre du CSP a rappelé que le risque de grossesse secondaire à une IAM avec le NEXPLANON était encore mal connu des sages-femmes et maïeuticiens et qu'une communication pourrait être nécessaire. Les modalités exactes de communication n'ont cependant pas été discutées.
- L'effet éventuel de la lamotrigine sur l'étonogestrel, sujet évoqué dans le précédent rapport de suivi de PV, la cellule IAM de l'ANSM conclut à un faible niveau de preuve. La littérature est inexistante sur le sujet et ne va pas dans le sens d'un rôle inducteur de la lamotrigine. Seuls 4 cas sont enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance à ce jour, peu documentés et/ou avec des dates de traitement par NEXPLANON non spécifiées, non suggestifs d'une IAM ; et un autre cas impliquant le désogestrel (dont le métabolite actif est l'étonogestrel) également peu documenté. Les RCP des spécialités de LAMICTAL (lamotrigine) mentionnent que l'impact d'une faible augmentation de la clairance/baisse du lévonogestrel circulant (fraction associée à l'éthinylestradiol dans le contraceptif hormonal étudié) sur l'activité ovulatoire ovarienne est inconnu (pas de signification clinique sur l'inhibition de l'ovulation). Il n'apparaît pas à ce stade de nécessité de programmer ce sujet en CSP IAM.

## Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite de l'enquête PV, à une nouvelle communication pour rappeler le risque de migration de l'implant dans l'artère pulmonaire, les interactions médicamenteuses (avec risque de grossesse non désirée secondaire), et les mesures de réduction du risque, à la mise en place d'un suivi à long terme des femmes avec implant laissé *in situ*, et à de nouvelles recommandations si envisageables en lien avec les sociétés savantes.

## Références documentaires

Rapport du CRPV de Tours

## Points divers

L'ANSM remercie les CRPV rapporteurs et l'ensemble du réseau des CRPV pour leur implication dans la réalisation des enquêtes des vaccins COVID dans le cadre du dispositif de surveillance renforcée.

L'ANSM a informé les membres de la mise à jour de la liste des never events : <https://ansm.sante.fr/actualites/la-liste-des-never-events-est-actualisee>

<sup>5</sup> Prochain PSUR 09/2024 (Data Lock Point) évaluation janvier 2025

<sup>6</sup> Gawron, L. M., et al. Pharmacodynamic evaluation of the etonogestrel contraceptive implant initiated midcycle with and without ulipristal acetate: An exploratory study. *Contraception*, 2024, p. 110370.